

## Aliento y cáncer

Andrés Fernández Gómez

Especialista de I grado en Cirugía General. Departamento de Cirugía de Mínimo Acceso. Servicio de Cirugía General. Hospital Provincial Carlos Manuel de Céspedes. Email: [andresfdez.grm@infomed.sld.cu](mailto:andresfdez.grm@infomed.sld.cu)

En el desarrollo de la medicina, y del examen clínico en particular, el uso de todos los sentidos por parte del profesional médico en la evaluación de un paciente, y la integración de sus hallazgos de forma cognoscitiva, constituyen parte de los pasos esenciales en el diagnóstico de cualquier condición clínica mórbida.

La utilización del olfato, en la valoración de los diversos olores de los pacientes, es uno de los elementos que se incorporan a estos pasos. Su uso no es algo de reciente aplicación en la medicina humana, desde una época tan antigua como el año 400 AC, el médico griego Hipócrates reconoció la utilidad diagnóstica del olor corporal de sus enfermos.<sup>1</sup> Para muchos en clínica son conocidas las características peculiares del aire exhalado por pacientes con condiciones como la diabetes mellitus, el fetor hepático -característico de los pacientes con cirrosis-, o los enfermos portadores de una trimetilaminuria, incluyendo también con su olor peculiar a personas en estado de embriaguez. Otros usos más específicos del aliento emitido lo tenemos en la monitorización del asma bronquial, la identificación de infecciones por Helicobacter pylori u otros agentes patógenos, definición del rechazo al trasplante cardíaco, uremia, y monitorización rutinaria de la ventilación durante la anestesia.<sup>2,3</sup> Cientos de estos compuestos orgánicos volátiles (COV), como mejor se les conoce, son emitidos cada día por el cuerpo humano reflejando el estado metabólico de un individuo, y a semejanza de las huellas dactilares, también son únicos para cada uno.<sup>4</sup> Sin embargo, y teniendo en cuenta la baja capacidad para discriminar olores que posee el olfato humano, y muchos dispositivos comunes destinados a este fin, poco conocemos aún de la utilidad de estos, en específico de los exhalados, en el análisis de otras condiciones bien distintas a las ya explicadas.

Teniendo en cuenta de forma específica el problema que representa para la medicina actual el cáncer, y a pesar de los múltiples avances en los diversos medios de diagnóstico y tratamiento existentes, la incorporación de los estudios de análisis de los COV espirados, como novel forma

de determinación precoz, y fundamentalmente de pesquisaje, constituye un nuevo campo de investigación con resultados prometedores.

En los estudios concernientes al cáncer ha ocurrido una verdadera revolución por los hallazgos relacionados en la identificación de nuevos biomarcadores para el diagnóstico temprano. El desarrollo de estudios a nivel del metabolismo celular usando tecnologías recientes como la espectroscopia por resonancia magnética nuclear, cromatografía líquida de alto rendimiento, y cromatografía de gases asociada a espectrometría en masa, han permitido evaluar diversas micromoléculas que reflejan el estado del metabolismo celular, siendo identificadas hasta el momento unas 3000 de estas<sup>2,3</sup>. Las mismas pueden ser determinadas en diversas muestras biológicas, incluyendo al aire exhalado como forma más simple de analizar, siendo considerado este origen para propósitos de investigación y desarrollo como la opción más favorecida por su carácter no invasivo, bajo costo, y adecuada aceptación por el paciente.<sup>1,5</sup> Las primeras investigaciones de estos COV datan de inicios de la década de los 70 del pasado siglo, realizados por Paulin y colaboradores, y la explicación fundamental de su producción está dada, en pacientes con cáncer, por la peroxigenación de la membrana celular producida por mutaciones a nivel genético, y cambios de tipo proteico.

Estos elementos, formados esencialmente por bencenos, alcanos y aldehídos, o sus derivados, alcanzarían el alveolo pulmonar, independientemente de su lugar de producción en el cuerpo humano, donde serían entonces eliminados por el aire espirado.<sup>1,2</sup>

Pero, ¿cómo determinar estos elementos si la nariz humana no es capaz de hacerlo? Los perros serían una buena elección al poseer uno de los mejores olfatos existentes en el reino animal, y para este fin ya han sido empleados. Estos, con entrenamiento previo, son capaces de distinguir en la orina de pacientes con cáncer de vejiga diversos de estos elementos, llegando incluso hasta un 41% de efectividad. Usando el aliento de pacientes con neoplasias de pulmón, melanoma, ovario y mama la sensibilidad puede llegar incluso al 99%.<sup>1,6</sup> Quizás para muchos suene atractivos, pero no son la mejor opción. Se requiere de equipos especiales existentes, mejor conocidos como "nariz electrónica artificial", que son capaces de, previa recolección del volumen espirado en una bolsa de material inerte (cerca de 2L), evaluar los patrones producidos por COV. Dos dispositivos esencialmente se encuentran disponibles para el análisis de estas muestras, uno lo es la cromatografía de gases unida a espectrometría en masa, y otra el empleo de sensores basados en nanopartículas de oro.<sup>2,7</sup>

Luego de diferentes evaluaciones se ha podido comprobar que varios tipos de neoplasias malignas, como las de pulmón, mama, mesotelioma, carcinomas de células escamosas de vías aerodigestivas, y hepatocarcinoma, presentan patrones de COV muy distintos entre sí.<sup>2,7</sup> Muchas de estas lesiones constituyen las primeras causas de tumores y de muerte en países del primer mundo, y en otros que no lo son, como el nuestro. A pesar de los métodos de detección precoz de uso masivo no invasivos empleados, como la determinación de sangre oculta en heces fecales para el pesquisaje del cáncer colorrectal, con equivalencia en sensibilidad y especificidad a sus patrones de comparación, estos implican muchas veces un alto por ciento de casos falsos positivos, que condicionan su repetición, sometiendo además a los pacientes a otros métodos más invasivos y riesgosos.<sup>2</sup> Debido a esto y otros factores, la realización de un método no invasivo de bajo coste, fácil realización, generalización y

aceptación, con una adecuada sensibilidad y especificidad en el pesquisaje de lesiones malignas, o sus precursores, se impone cada vez más en la investigación y estudio clínico. El diagnóstico por el aliento parece ser, por el momento, la opción más prometedora que aún deja muchas preguntas en su camino.

Los estudios actuales encaminados a evaluar los COV en tumores malignos no han sido capaces de ser extendidos a un nivel de evidencia significativo como serían los ensayos clínicos controlados, siendo muchas de estas evaluaciones experimentales o estudios de tipo observacional. Tampoco existen protocolos aceptados que describan el proceso de monitorización, combinación de patrones a evaluar, y mejor método estadístico a recurrir para discriminar grupos. Además, los individuos reúnen en ocasiones características muy peculiares a la hora de ser o no incorporados que abren varias disyuntivas: ¿tendrán similar patrón de compuestos aquellos sometidos a tratamiento neoadyuvante o adyuvante?, ¿cómo se comportarán estos ante la presencia concomitante de neoplasias en sitios distintos al estudiado?, ¿qué pasa si, por ejemplo, en los estudios del carcinoma de colon coexisten condiciones clínicas como la colitis?, ¿serán capaces de diferenciar un tipo histológico de otro de forma efectiva?, ¿influirán los COV presentes en el medio ambiente en el resultado de estas pruebas?, o en los casos de aquellos pacientes con otras afecciones clínicas, como las propias del sistema respiratorio, díganse asma bronquial y EPOC, ¿modificarán estas condiciones los patrones del cáncer?.<sup>1-4,8</sup> Estas y muchas interrogantes más se abren paso en el camino aún pendiente por transitar en la evaluación de los compuestos orgánicos volátiles. ¿Quién dijo que sería fácil?

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shirasu M, Touhara K. The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder. *J Biochem* [Internet]. 2011 [citado 18 May 2013]; 150(3): 257–66. Disponible en: <http://jb.oxfordjournals.org/content/150/3/257.long> .
2. Altomare DF, Di Lena M, Porcelli F, Trizio L, Travaglio E, Tutino M, et al. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2013 [citado 18 May 2013]; 100 (1): 144–50. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.8942/full> .
3. Buszewski B, Kesy M, Ligor T, Amann A. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases. *Biomed Chromatogr* [Internet]. 2007 [citado 18 May 2013]; 21(7): 553–6. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmc.835/pdf> .
4. Zbar AP. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer [carta]. *Br J Surg* [Internet]. 2013 [citado 18 May 2013]; 100 (1): 151. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.8970/full> .

5. Hanai Y, Shimono K, Matsumura K, Vachani A, Albelda S, Yamazaki K, et al. Urinary Volatile Compounds as Biomarkers for Lung Cancer. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2012 [citado 18 May 2013]; 76(4): 679-84. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/76/4/76\\_110760/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/76/4/76_110760/_article).
6. Sonoda H, Kohnoe S, Yamazato T, Satoh Y, Morizono G, Shikata K, et al. Colorectal cancer screening with odour material by canine scent detection. *Gut* [Internet]. 2011[citado 10 May 2013]; 60:814-9. Disponible en: <http://gut.bmjjournals.org/content/early/2011/01/17/gut.2010.218305.full>.
7. Peng G, Hakim M, Broza YY, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, et al. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 [citado 21 Abr 2013]; 103(4): 542-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2939793/?report=classic>.
8. Kant KDG can de, van der Sande LJTM, Jöbsis Q, van Schayck OCP, Dompeling E. Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review. *Respiratory Research* [Internet]. 2012 [citado 09 Feb 2013]; 13: 117. Disponible en: <http://respiratory-research.com/content/13/1/117>

Recibido: 16 de septiembre de 2013.

Aprobado: 25 de septiembre de 2013.